



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3332767 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (21) Translation Published 2019.09.02
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.03.20
- (86) European Application Nr. 17207623.4
- (86) European Filing Date 2015.09.15
- (87) The European Application's Publication Date 2018.06.13
- (30) Priority 2014.09.15, GB, 201416274
2015.03.19, GB, 201504662
- (84) Designated Contracting States: AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
- (62) Divided application EP3193835, 2015.09.15
- (73) Proprietor Verona Pharma PLC, One Central Square, CardiffCF10 1FS, Storbritannia
- (72) Inventor SPARGO, Peter Lionel, Nash HouseBeech Drive, Harbledown Park, Harbledown, Canterbury, Kent CT2 8NR, Storbritannia
FRENCH, Edward James, 28 Norman Road, Canterbury, Kent CT1 3LX, Storbritannia
HAYWOOD, Philip A, GoldingsSilver StreetAnstey, Buntingford, Hertfordshire SG9 0DH, Storbritannia
- (74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge
- (54) Title **LIQUID INHALATION FORMULATION COMPRISING RPL554**
- (56) References Cited: WO-A1-2014/037727
L. CALZETTA ET AL: "Effect of the Mixed Phosphodiesterase 3/4 Inhibitor RPL554 on Human Isolated Bronchial Smooth Muscle Tone", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 346, no. 3, 13 June 2013 (2013-06-13) , pages 414-423, XP055202034, DOI: 10.1124/jpet.113.204644
C. COMPTON ET AL: "The Novartis view on emerging drugs and novel targets for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease", PULMONARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 26, no. 5, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 562-573, XP055121337, ISSN: 1094-5539, DOI: 10.1016/j.pupt.2013.05.009
FRANCIOSI LUI G ET AL: "Efficacy and safety of RPL554, a dual PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers and in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: findings from four clinical trials.", THE LANCET. RESPIRATORY MEDICINE NOV 2013, vol. 1, no. 9, November 2013 (2013-11), pages 714-727, XP009177640, ISSN: 2213-2600

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

PATENTKRAV

1. Flytende farmasøytisk sammensetning egnet for administrering ved innånding som omfatter et fortynningsmiddel og en suspensjon av partikler med 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylfenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on (RPL554) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
5 hvori partiklene av RPL554 har en partikkelstørrelsesfordeling med en Dv50 (median partikkelstørrelse på volumbasis) verdi på fra 0,2 til 5 µm, og hvori (a) fortynningsmidlet er vann og/eller (b) den flytende farmasøytiske sammensetningen videre omfatter én eller flere buffere.
10
2. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvori partiklene av RPL554 har en partikkelstørrelsesfordeling med en Dv50-verdi på fra 0,7 µm til 2,5 µm.
15
3. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvori konsentrasjonen av partiklene av RPL554 i den flytende farmasøytiske sammensetningen er fra 0,01 mg/ml til 40 mg/ml.
- 20 4. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen har en pH på fra 6 til 8.
5. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene som videre omfatter ett eller flere overflateaktive midler,
25 fortrinnsvis hvori det ene eller flere overflateaktive midlene er valgt fra én eller flere ikke-ioniske overflateaktive midler, mer foretrukket hvori det ene eller flere overflateaktive midlene er valgt fra polyoksyetylenglykolsorbitanalkylestere og sorbitanalkylestere.
- 30 6. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene som videre omfatter én eller flere buffere, fortrinnsvis hvori den ene eller flere bufferne er valgt fra citrat- eller fosfatbuffere.

7. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der sammensetningen omfatter:
- (a) partiklene av RLP554 i en konsentrasjon på fra 0,01 mg/ml til 40 mg/ml;
 - (b) ett eller flere overflateaktive midler i en konsentrasjon på fra 0,01 mg/ml til 5 mg/ml; og
 - (c) en buffer i en konsentrasjon på fra 5 mg/ml til 20 mg/ml.
8. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen videre omfatter en tonisitetstjusterer, eventuelt hvori tonisitetstjustereren er natriumklorid.
9. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fortynningsmidlet er vann.
10. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der sammensetningen omfatter:
- (a) partiklene av RLP554 i en konsentrasjon på 0,01 mg/ml til 30 mg/ml;
 - (b) en polyoksyetylenglykolsorbitanalkylester i en konsentrasjon på fra 0,1 mg/ml til 2 mg/ml;
 - (c) en sorbitanalkylester i en konsentrasjon på fra 0,01 mg/ml til 0,1 mg/ml;
 - (d) en første fosfatbufferkomponent i en konsentrasjon på fra 5 mg/ml til 10 mg/ml;
 - (e) en andre fosfatbufferkomponent i en konsentrasjon på fra 5 mg/ml til 10 mg/ml; og
 - (f) en tonisitetstjusterer i en konsentrasjon på fra 2 mg/ml til 8 mg/ml, der sammensetningen fortrinnsvis omfatter:
- (a) partiklene av RLP554 i en konsentrasjon på 0,05 mg/ml til 25 mg/ml;
 - (b) polyoksyetylen (20) sorbitanmonolaurat (Polysorbate 20, Tween 20) i en konsentrasjon på fra 0,1 mg/ml til 2 mg/ml;
 - (c) sorbitanmonolaurat (Span 20) i en konsentrasjon på fra 0,01 mg/ml til 0,1 mg/ml;
 - (d) mononatriumfosfatmonohydrat i en konsentrasjon på fra 5 mg/ml til 10 mg/ml;
 - (e) dibasisk vannfri natriumfosfat i en konsentrasjon på fra 5 mg/ml til 10 mg/ml; og
 - (f) natriumklorid i en konsentrasjon på fra 2 mg/ml til 8 mg/ml.

- 11.** Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som er egnet for administrering av forstøver.
- 5 **12.** Forstøver som omfatter en sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.
- 13.** Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i behandlingen av menneske- eller dyrekroppen.
- 10 **14.** Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av en sykdom eller tilstand valgt fra astma, allergisk astma, høysnue, allergisk rhinitt, bronkitt, emfysem, bronkiektase, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), akutt lungesviktsyndrom
- 15 (ARDS), steroidresistent astma, alvorlig astma, pediatrik astma, cystisk fibrose, lungefibrose, pulmonal fibrose, interstitiell lungesykdom, hudforstyrrelser, atopisk dermatitt, psoriasis, okular betennelse, cerebral iskemi, inflammatoriske sykdommer og auto-immune sykdommer.
- 20 **15.** Flytende farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 14 hvori sykdommen eller tilstanden er kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).